

University of Groningen

Brain death: from inflammation to metabolic changes

Rebolledo Acevedo, Rolando

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2016

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Rebolledo Acevedo, R. (2016). *Brain death: from inflammation to metabolic changes*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

RESUMEN EN ESPAÑOL

RESUMEN Y CONCLUSIONES

El trasplante es una excelente oportunidad terapéutica para los pacientes con falla orgánica terminal. Sin embargo el número de órganos disponibles para trasplante es bajo comparado con el número de pacientes en la lista de espera para trasplante. Aumentar el número de órganos susceptibles de ser trasplantados es una de las tareas más importantes en el campo. El objetivo de esta tesis fue explorar nuevos aspectos de la donación en muerte cerebral y alternativas para mejorar la calidad y el número de órganos disponibles para trasplante, enfocándose en injertos hepáticos y renales.

El presente texto está dividido en dos partes, en la primera hay un grupo de tres experimentos relacionados con intervenciones en torno a la respuesta inflamatoria y hormonales en ratas en MC. Con un foco especial en la calidad de los injertos hepáticos y renales. Luego un cuarto experimento en la primera parte, comparando dos modelos de MC. Así la segunda parte agrupa tres experimentos que describen cambios metabólicos durante la MC.

En el segundo capítulo estudiamos los efectos de la administración de Prednisolona antes de la inducción de MC. Interesantemente encontramos una mejor función renal, medido por creatinina plasmática en los animales en MC tratados pero sin diferencias en marcadores de daño hepatocelular. El bloqueo de la respuesta inflamatoria fue muy notoria en los animales tratados. Sin embargo el sistema del Complemento persistió activo en los injertos hepáticos y no en los renales de estos animales tratados. Nosotros creemos que la persistencia en la activación del Complemento podría explicar el daño hepatocelular en los animales en MC tratados con Prednisolona. El tercer capítulo incluye los resultados del tratamiento con Prednisolona luego de la inducción de MC. En este caso no encontramos diferencias en los niveles plasmáticos de creatinina o de marcadores de daño hepatocelular en los animales tratados con Prednisolona. Como en el experimento anterior si encontramos una fuerte respuesta anti-inflamatoria al utilizar Prednisolona pero con una persistencia de la actividad del complemento tanto en el tejido renal como hepático, por lo tanto creemos que hay un daño durante la inducción de MC que activa el complemento y es este uno de los actores del daño celular inducido por MC.

Estudiamos 3,3',5-triiodo-L-tironina (T_3) como un agente preconditionante en la mejora de la calidad del hígado luego de MC (capítulo cuatro). Encontramos una disminución en los marcadores pro-apoptóticos en el hígado de los animales en MC tratados con T_3 , así como también menores marcadores de daño hepatocelular. Sin embargo, este tratamiento no mejoró los niveles de creatinina plasmática. Interesantemente estos efectos no se relacionaron con algún efecto anti-inflamatorio. Por lo tanto creemos que si bien la inflamación inducida por MC tiene un rol fundamental en el daño celular secundario a MC, no es el único factor en juego, ya que tratamientos que no modifican la respuesta inflamatoria son capaces de reducir marcadores apoptóticos.

Así como en estos capítulos revisamos la relación factores hormonales e inflamatorios, en el capítulo cinco estudiamos la relación entre diferentes perfiles hemodinámicos en la

inducción de MC y la calidad de los órganos en cada caso. Describimos las diferencias entre la instalación rápida o lenta de MC. Comparamos estos dos modelos de MC y sus perfiles hemodinámicos enfocándonos en la respuesta inflamatoria y la calidad de los órganos. El modelo de inducción rápida se caracterizó por un aumento abrupto de la presión arterial durante el establecimiento de MC y una pronunciada inestabilidad hemodinámica posterior. Por el contrario, la inducción lenta se caracterizó por un período de hipotensión justo antes de la instalación de MC, pero un menor requerimiento de volumen y vasopresores durante MC. Acerca del daño hepático o renal, ambos órganos fueron dañados pero fue el riñón en el modelo de inducción lenta el que mayor daño sufrió comparativamente. Esto nos mostró que el perfil hemodinámico afecta principalmente al riñón y que parece ser un factor menos importante en el hígado.

De esta primera parte podemos concluir que a pesar de la estabilidad hemodinámica y los tratamientos anti-inflamatorios, la MC afecta la calidad de riñones e hígado. Cada elemento clave en la fisiopatología de la MC actúa de manera conjunta para determinar la calidad de los órganos, creemos que estos elementos están afectando el metabolismo celular, la producción energética y con el ello la supervivencia celular. En la segunda parte analizamos esta hipótesis.

Como en otras condiciones patológicas (ej. Sepsis), los cambios hemodinámicos, hormonales e inflamatorios afectan el metabolismo celular, describimos en el capítulo seis, algunos cambios en el metabolismo de carbohidratos y ácidos grasos. También encontramos que la glicólisis pareciera estar predominantemente activa cuando la gluconeogenesis estaría mayormente inactiva en tejido hepático y renal de animales en MC comparado con animales simulados. Más aún, en los animales en MC existe una disminución de los depósitos hepáticos de carbohidratos (glucógeno) y menores niveles plasmáticos de glucosa con aumento en lactato plasmático al comparar con animales simulados. Más aún, en animales en MC existe también una mayor oxidación de ácidos grasos al comparar con los simulados. Estos cambios podrían estar relacionados con una pobre entrega de oxígeno en los tejidos, es por ello que en el capítulo siete describimos el consumo de oxígeno y la perfusión hepática y renal durante MC usando técnicas de imágenes por resonancia magnética. Encontramos que en el hígado el consumo de oxígeno está aumentado mientras el flujo sanguíneo está preservado, en los animales en MC al compararlos con animales simulados. Por el contrario en el riñón el consumo de oxígeno se mantiene estable mientras el flujo sanguíneo disminuye durante la MC al comparar con animales simulados. Resulta interesante volver a percatarse de que tanto hígado como riñón enfrentan noxas diferentes, mientras el riñón pareciera estar sufriendo daño isquémico el hígado está activamente consumiendo oxígeno.

Ya que el consumidor final de oxígeno en las células es la mitocondria, en el capítulo ocho hay una experiencia complementaria describiendo el consumo de oxígeno en mitocondrias aisladas de tejido renal y hepático de animales en MC. Así, encontramos aumento del desacople asociado a una mayor capacidad oxidativa, lo que no determina

una real disfunción sino más bien una respuesta adaptativa a lo que creemos es una alta demanda energética y un aumento secundario del estrés oxidativo durante la MC.

Estos resultados pueden ser interpretados como un nuevo nivel de complejidad en la donación en MC. La comunidad debiese considerar el incluir nuevos tratamientos. Mejorar el estado metabólico o nutricional de los donantes o decidirse a tratar órganos de manera aislada desarrollando una nueva estrategia para enfrentar estos aspectos. Esta tesis pretendía entregar algo de luz sobre estos aspectos.

PERSPECTIVAS A FUTURO

Como mencionamos anteriormente, nuevos tratamientos o manejos son requeridos para los donantes en MC a fin de mejorar la calidad de los futuros injertos. Creemos que hay al menos dos áreas de interés: (i) cuidado del donante multi-orgánico en MC y (ii) el cuidado de los órganos perfundidos aisladamente.

Como ya demostramos, a pesar de una presión arterial media normal, el tejido renal tiene un flujo sanguíneo reducido durante MC. Una oportunidad interesante podría ser estudiar los cambios en el flujo sanguíneo durante la MC usando vasodilatadores renales que actúen en el eje renina-angiotensina-aldosterona antagonizando el efecto de las catecolaminas a fin de mejorar la perfusión renal y eventualmente la calidad del injerto.

También, creemos que una mejor disponibilidad de nutrientes como glucosa, aminoácidos y ácidos grasos podría mejorar la función hepática durante MC. Como describimos en la segunda parte de esta tesis, el hígado está activamente consumiendo oxígeno asociado con cambio hacia la oxidación de ácidos grasos aparentemente debido a la disminución de las reservas de carbohidratos. Al dar nutrición apropiada podríamos disminuir el catabolismo y el daño celular en los injertos hepáticos.

Sin embargo, una mejor aproximación al manejo de donantes multi-orgánicos en MC, probablemente debe incluir cuidados nutricionales, hemodinámicos y anti-inflamatorios, por lo tanto será la combinación de estrategias lo que podría mejorar la calidad de los injertos.

Una alternativa al manejo del donante multi-orgánico, es las máquinas de perfusión para órganos aislados. Estas, teóricamente, permiten al equipo médico, probar la calidad de los injertos ex-vivo y potencialmente tratar los problemas específicos de cada uno. Para alcanzar estos objetivos, la investigación debiese enfocarse en los cambios metabólicos en órganos aislados. Creemos que el comportamiento metabólico del injerto necesita ser estudiado frente a cambios nutricionales durante la perfusión. En otras palabras, las soluciones de perfusión debiesen adaptarse a las necesidades metabólicas de los injertos. Estos son problemas emocionantes y abiertos en el campo, que nosotros planeamos explorar.

